

7560 2-12-96  
7510  
093

NC 219  
FEB 15 1996  
2 L 22 / AC

CASE 4-19046/A/19689/CIP

CERTIFICATE OF MAILING

I hereby certify that this paper (along with any paper referred to as being attached or enclosed) is being deposited with the United States Postal Service on the date shown below with sufficient postage as first class mail in an envelope addressed to the: Commissioner of Patents and Trademarks, Washington, D.C. 20231.

Dora Lynch  
Type or Print Name

Dora Lynch  
Signature

12-29-95  
Date

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF  
JURG ZIMMERMAN  
SERIAL NO: 08/234,889  
FILED: APRIL 28, 1994  
FOR: PYRIMIDINE DERIVATIVES AND  
PROCESSES FOR THE  
PREPARATION THEREOF

Group Art Unit: 1202  
Examiner: GRUMBLING

Commissioner of Patents and Trademarks  
Washington, D.C. 20231

CLAIM OF PRIORITY UNDER 35 U.S.C. § 119

Sir:

Applicant in the above-identified application hereby claims priority under the International Convention of SWITZERLAND application No. 02 966/93-5, filed on October 1, 1993. This application is acknowledged in the Declaration of the instant case.

A certified copy of said application is  
[X] submitted herewith.

CIBA-GEIGY Corporation  
Patent Department  
520 White Plains Road  
P.O. Box 2005  
Tarrytown, NY 10591-9005  
(908) 277-4832  
Dated: 12-29-95

Respectfully submitted,

Marla J. Mathias  
Marla J. Mathias  
Attorney for Applicant  
Reg. No. 32,663



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT CONFÉDÉRATION SUISSE CONFEDERAZIONE SVIZZERA

95 JAN 19 10:32  
GROUP 120

## Bescheinigung

Die beiliegenden Akten stimmen überein mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches für die Schweiz und Liechtenstein. \*

## Attestation

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein \* spécifiée à la page suivante.

## Attestazione

Gli uniti documenti sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein \* specificata nella pagina seguente.

Bern, 1-8. April 1994

**Bundesamt für geistiges Eigentum  
Office fédéral de la propriété intellectuelle  
Ufficio federale della proprietà intellettuale**

Der Sektionschef / Le chef de section / Il capo di sezione

*V. Candolfi*

V. Candolfi

\* Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.

\* La Suisse et la Principauté de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux Etats.

\* La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

---

Voraussichtliche Klasse(n): C07D/A61K

Patentgesuch Nr. 02 966/93-5

Patent-  
bewerber: CIBA-GEIGY AG  
Klybeckstrasse 141  
4002 Basel  
Schweiz

Titel: Weitere Pyrimidinderivate und Verfahren zu ihrer  
Herstellung.

Datum der  
Anmeldung: 01.10.93

Priorität: -

Referenz: 4-19689/P1

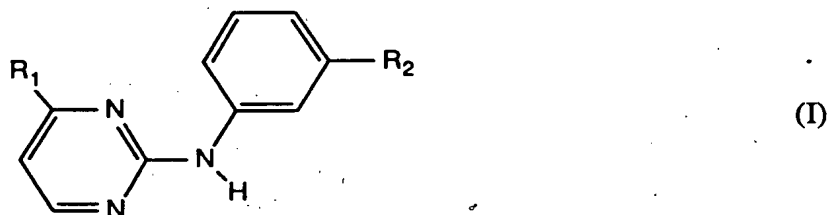
4-19689/P1

Schweiz

Weitere Pyrimidinderivate und Verfahren zu ihrer Herstellung

Die Erfindung betrifft N-(Fluoralkoxy-phenyl)-2-pyrimidinamin-derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, Arzneimittel, enthaltend diese Verbindungen, und deren Verwendung zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten zur therapeutischen Behandlung von Warmblütern.

Die Erfindung betrifft N-(Fluoralkoxy-phenyl)-2-pyrimidinamin-derivate der Formel I,



worin  $R_1$  4-Pyridyl, N-Oxido-4-pyridyl, 3-Indolyl, Isochinolinyll, Thienyl oder 1H-Pyrrolyl bedeutet und  $R_2$  für fluorsubstituiertes Alkoxy mit bis zu 2 C-Atomen steht, und Salze von solchen Verbindungen mit mindestens einer salzbildenden Gruppe.

Isochinolinyll ist vorzugsweise 4-Isochinolinyll. Thienyl ist insbesondere 2- oder 3-Thienyl. 1H-Pyrrolyl ist insbesondere 1H-Pyrrol-2-yl. Fluorsubstituiertes Alkoxy mit bis zu 2 C-Atomen ist zum Beispiel Trifluormethoxy oder vorzugsweise 1,1,2,2-Tetrafluor-ethoxy.

Salzbildende Gruppen in einer Verbindung der Formel I sind Gruppen oder Reste mit basischen Eigenschaften. Verbindungen mit mindestens einem basischen Rest, z. B. einem 4-Pyridyl- oder Isochinolinyllrest, können Säureadditionssalze bilden, z.B. mit anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure oder einer Phosphorsäure, oder mit geeigneten organischen Carbon- oder Sulfonsäuren, z.B. aliphatischen Mono- oder Dicarbonsäuren, wie Trifluoressigsäure, Essigsäure, Propionsäure, Glykolsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Hydroxymaleinsäure, Aepfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Oxalsäure oder Aminosäuren, wie Arginin oder Lysin, aromatischen Carbonsäuren, wie

Benzoessäure, 2-Phenoxy-benzoessäure, 2-Acetoxy-benzoessäure, Salicylsäure, 4-Aminosalicylsäure, aromatisch-aliphatischen Carbonsäuren, wie Mandelsäure oder Zimtsäure, heteroaromatischen Carbonsäuren, wie Nicotinsäure oder Isonicotinsäure, aliphatischen Sulfonsäuren, wie Methan-, Ethan- oder 2-Hydroxy-ethan-sulfonsäure, oder aromatischen Sulfonsäuren, z.B. Benzol-, p-Toluol- oder Naphthalin-2-sulfonsäure.

Zur Isolierung oder Reinigung sowie bei den als Zwischenprodukt weiterverwendeten Verbindungen können auch pharmazeutisch ungeeignete Salze Verwendung finden. Zur therapeutischen Anwendung gelangen jedoch nur die pharmazeutisch verwendbaren, nicht-toxischen Salze, die deshalb bevorzugt werden.

Infolge der engen Beziehung zwischen den neuen Verbindungen in freier Form und in Form ihrer Salze, inkl. auch solcher Salze, die als Zwischenprodukte, z.B. bei der Reinigung der neuen Verbindungen oder zu ihrer Identifikation verwendet werden können, sind vorausgehend und nachfolgend unter den freien Verbindungen sinn- und zweckgemäss gegebenenfalls auch die entsprechenden Salze zu verstehen.

Die Verbindungen der Formel I besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, z.B. hemmen sie mit einem hohen Grad an Selektivität das Enzym Proteinkinase C. Die von Phospholipiden und Calcium abhängige Proteinkinase C kommt innerhalb der Zelle in mehreren Formen vor und beteiligt sich an verschiedenen fundamentalen Vorgängen, wie Signalübertragung, Proliferation und Differenzierung, sowie auch Ausschüttung von Hormonen und Neurotransmittern. Die Aktivierung dieses Enzyms erfolgt entweder durch eine über Rezeptoren vermittelte Hydrolyse von Phospholipiden der Zellmembran oder durch eine direkte Interaktion mit gewissen Tumor-fördernden Wirkstoffen. Die Empfindlichkeit der Zelle gegenüber der rezeptorenvermittelten Signalübertragung kann durch die Abwandlung der Aktivität von Proteinkinase C (als Signalüberträger) wesentlich beeinflusst werden. Verbindungen, die fähig sind, die Aktivität der Proteinkinase C zu beeinflussen, können Anwendung als tumorhemmende, entzündungshemmende, immunomodulierende und antibakterielle Wirkstoffe finden und sogar als Mittel gegen Atherosklerose und Krankheiten des kardiovaskulären Systems und zentralen Nervensystems von Interesse sein.

Zur Bestimmung der Proteinkinase-C-Hemmwirkung verwendete man früher Proteinkinase C aus Schweinehirn, welche gemäss der von T. Uchida und C.R. Filburn in J. Biol. Chem. 259, 12311-4 (1984) beschriebenen Verfahrensweise gereinigt wird, und bestimmte

die Proteinkinase-C-Hemmwirkung nach der Methodik von D. Fabbro et al., Arch. Biochem. Biophys. 239, 102-111 (1985).

Die früher verwendete Proteinkinase C aus Schweinehirn ist ein Gemisch verschiedener Subtypen (Isotypen) von Proteinkinase C. Wenn anstatt Proteinkinase C aus Schweinehirn reine, rekombinante Isotypen im obigen Versuch eingesetzt werden, zeigt sich, dass die Verbindungen der Formel I bevorzugt den "konventionellen" Isotypen  $\alpha$  hemmen, während die übrigen "konventionellen" Isotypen  $\beta$ -1,  $\beta$ -2 und  $\gamma$  sowie insbesondere die "nicht konventionellen" Isotypen  $\delta$ ,  $\epsilon$  und  $\eta$  und die "atypische" Isoform  $\zeta$  schwächer bis praktisch gar nicht gehemmt werden.

Rekombinante PKC Isotypen werden folgendermassen kloniert, exprimiert und gereinigt:

Die Herstellung von unterschiedlichen Proteinen mit Hilfe von Baculoviren, deren Klonierung und Isolation aus Sf9 Insektenzellen wird durchgeführt, wie beschrieben von M.D. Summers und G.E. Smith, "A manual method for baculovirus vectors and insect cell culture procedure", Texas Agric. Exptl. Station Bull. (1987), 1555. Die Konstruktion und die Isolation rekombinanter Viren für die Expression von PKC- $\alpha$  (Rind), PKC- $\beta$ 1 (Mensch), PKC- $\beta$ 2 (Mensch) sowie PKC- $\gamma$  (Mensch/Rind-Hybrid) in Sf9 Zellen erfolgt wie von Stabel et al. beschrieben [S. Stabel, M. Liyanage und D. Frith, "Expression of protein kinase C isozymes in insect cells and isolation of recombinant proteins", Meth. Neurosc. (1993)]. Die Herstellung der PKC Isotypen in Sf9 Zellen erfolgt wie von Stabel et al. (siehe oben) angegeben, und die Reinigung der Enzyme wird nach der in der Publikation von McGlynn et al. beschriebenen Methode ausgeführt [E. McGlynn, J. Liebetanz, S. Reutener, J. Wood, N.B. Lydon, H. Hofstetter, M. Vanek, T. Meyer und D. Fabbro, "Expression and partial characterization of rat protein kinase C- $\delta$  and protein kinase C- $\zeta$  in insect cells using recombinant baculovirus", J. Cell. Biochem. 49, 239-250 (1992)]. Für die Generierung rekombinanter PKC- $\delta$  (Ratte), PKC- $\epsilon$  (Ratte), PKC- $\zeta$  (Ratte) und PKC- $\eta$  (Maus), deren Expression und Reinigung wird das von Liyanage et. al. ["Protein kinase C group B members PKC- $\delta$ , - $\epsilon$ , - $\zeta$  and PKC- $\lambda$ : Comparison of properties of recombinant proteins in vitro and in vivo", Biochem. J. 283, 781-787 (1992)] bzw. McGlynn et. al. (siehe oben) beschriebene Vorgehen befolgt mit dem Zusatz, dass für die Expression von PKC- $\eta$  der Transfer Vektor pAc360 verwendet wird [V. Luckow und M.D. Summers, "Trends in the development of baculovirus expression", Biotechnology 6, 47-55 (1988)].

Die Messung der Aktivität der nach obiger Methode erhaltenen, rekombinanten PKC Iso-

typen wird in Abwesenheit von Lipid und Calcium (Co-Faktoren) durchgeführt. Hierzu wird Protaminsulfat, welches in Abwesenheit von Co-Faktoren phosphoryliert wird, als Substrat eingesetzt. Die Aktivität der Enzyme reflektiert den Transfer von  $^{32}\text{P}$  aus  $\gamma\text{-}[^{32}\text{P}]\text{-ATP}$  auf Protaminsulfat. Protaminsulfat ist eine Mischung von Polypeptiden, die jeweils vier C-terminale Argininreste enthalten. Die Messung der Phosphat-Inkorporation wird unter folgenden Bedingungen durchgeführt: 100  $\mu\text{l}$  des Reaktionsgemisches enthalten in finalen Konzentrationen 20 mM TRIS-HCl pH 7,4, 10 mM  $\text{Mg}[\text{NO}_3]_2$ , 0,5 mg/ml Protaminsulfat, 10  $\mu\text{M}$  ATP (0,1  $\mu\text{Ci}$   $\gamma\text{-}[^{32}\text{P}]\text{-ATP}$ ; 10 Ci/mol; Amersham, Little Chalfont, United Kingdom), verschiedene Konzentrationen der Hemmsubstanzen und 0,5-2,5 U (Einheiten; eine Einheit ist die Enzymmenge, die in einer Minute pro Milligramm Protein ein Nanomol  $^{32}\text{P}$  vom obengenannten  $\gamma\text{-}[^{32}\text{P}]\text{-ATP}$  auf Histon H1 [Sigma, Typ V-S] überträgt) der Enzyme. Die Reaktion wird durch Zugabe der Enzyme und Transfer auf 32 °C gestartet. Die Reaktionszeit beträgt 20 Minuten. Danach wird die Reaktion gestoppt, indem Aliquots von 50  $\mu\text{l}$  auf P81 Chromatographiepapier (Whatman, Maidstone, United Kingdom) aufgetropft werden. Nach der Entfernung von ungebundenem  $\gamma\text{-}[^{32}\text{P}]\text{-ATP}$  und Bruchteil-Nukleotiden durch Waschgänge wie beschrieben von J.J. Witt und R. Roskoski, "Rapid protein kinase assay using phospho-cellulose-paper absorption", Anal. Biochem. 66, 253-258 (1975), wird die Substratphosphorylierung durch Szintillationsmessung bestimmt. In diesem Test hemmen die Verbindungen der Formel I den  $\alpha$ -Isotypen der Proteinkinase C (PKC) bereits bei einer Konzentration  $\text{IC}_{50}$  zwischen etwa 0,1 und 5,0  $\mu\text{Mol/Liter}$ , meistens zwischen etwa 0,1 und 1,0  $\mu\text{Mol/Liter}$ . Die anderen Isotypen von PKC werden demgegenüber meist erst bei deutlich (d.h. bis mehr als 300fach) höheren Konzentrationen gehemmt.

Andere Enzyme, z.B. Proteinkinase A, werden durch die Verbindungen der Formel I erst bei einer weitaus, z.B. 1000fach höheren Konzentration bzw. überhaupt nicht gehemmt. Dies zeigt die Selektivität der Verbindungen der Formel I. Besonders ausgeprägt ist die Selektivität im Falle von N-[3-(1,1,2,2-Tetrafluor-ethoxy)-phenyl]-4-(4-pyridyl)-2-pyrimidinamin, wobei diese Verbindung nicht nur selektiv, sondern auch, was die Hemmung von PKC- $\alpha$  betrifft, hochwirksam ist.

Wie bereits aufgrund der obengeschilderten Hemmwirkung auf Proteinkinase C erwartet werden kann, weisen die Verbindungen der Formel I antiproliferative Eigenschaften auf, die sich in folgendem anderen Versuch direkt demonstrieren lassen: Dabei wird die Hemmwirkung der Verbindungen der Formel I auf das Wachstum von menschlichen T24 Blasenkarzinomzellen bestimmt. Diese Zellen werden in "Eagle's minimal essential

medium", dem 5 % (V/V) fötales Kälberserum zugesetzt sind, in einem befeuchteten Inkubator bei 37°C und 5 Volumenprozent CO<sub>2</sub> in der Luft inkubiert. Die Karzinomzellen (1000-1500) werden in 96-Loch-Mikrotiterplatten eingesät und über Nacht unter den obengenannten Bedingungen inkubiert. Die Testsubstanz wird in seriellen Verdünnungen am Tag 1 hinzugefügt. Die Platten werden unter den obengenannten Bedingungen 5 Tage lang inkubiert. Während dieser Zeitspanne durchlaufen die Kontrollkulturen mindestens 4 Zellteilungen. Nach der Inkubation werden die Zellen mit 3,3%iger (G/V) wässriger Glutaraldehydlösung fixiert, mit Wasser gewaschen und mit 0,05%iger (Gewicht/Volumen) wässriger Methylenblaulösung gefärbt. Nach dem Waschen wird der Farbstoff mit 3%iger (G/V) wässriger Salzsäure eluiert. Danach wird die optische Dichte (OD) pro Loch, welche der Zellanzahl direkt proportional ist, mit einem Photometer (Titertek multiskan) bei 665 nm gemessen. Die IC<sub>50</sub>-Werte werden mit einem Computersystem unter Verwendung der Formel

$$\frac{\text{OD}_{665} (\text{Test}) \text{ minus } \text{OD}_{665} (\text{Anfang})}{\text{OD}_{665} (\text{Kontrolle}) \text{ minus } \text{OD}_{665} (\text{Anfang})} \times 100$$

errechnet. Die IC<sub>50</sub>-Werte sind als diejenige Wirkstoffkonzentration definiert, bei der die Anzahl der Zellen pro Loch am Ende der Inkubationszeit nur 50 % der Zellanzahl in den Kontrollkulturen beträgt. Die so ermittelten IC<sub>50</sub>-Werte liegen für die Verbindungen der Formel I zwischen etwa 0,1 und 9 µMol/Liter.

Die Antitumorwirkung der Verbindungen der Formel I lässt sich auch in vivo demonstrieren:

Zur Bestimmung der Antitumorwirkung werden weibliche Balb/c Nacktmäuse mit s.c. transplantierten humanen Blasentumoren T24 verwendet. Am Tag 0 werden den Tieren unter peroraler Forene-Narkose ca. 25 mg eines soliden Tumors unter die Haut auf der linken Flanke geschoben und die kleine Schnittwunde mittels Wundklammer geschlossen. Am Tag 6 nach der Transplantation werden die Mäuse randomisiert in Gruppen à 6 Tiere verteilt und man beginnt mit der Behandlung. Die Behandlung wird 15 Tage durchgeführt mit einmal täglicher peroraler beziehungsweise intraperitonealer Applikation einer Verbindung der Formel I in Dimethylsulfoxid/Tween 80/Natriumchloridlösung in den verschiedenen Dosen. Zweimal pro Woche werden die Tumoren mit einer Schieblehre ausgemessen und das Tumolvolumen berechnet. In diesem Test bewirkt die perorale oder



intraperitoneale Verabreichung einer Verbindung der Formel I eine deutliche Verringerung des mittleren Tumervolumens im Vergleich zu den unbehandelten Kontrolltieren.

Aufgrund der beschriebenen Eigenschaften können die Verbindungen der Formel I insbesondere als tumorhemmende Wirkstoffe verwendet werden, z.B. zur Therapie von Tumoren der Blase und der Haut. Wenn die Verbindungen der Formel I bei der Krebstherapie in Kombination mit anderen Chemotherapeutika verwendet werden, verhindern sie die Bildung von Resistenz (multidrug resistance) oder heben eine bereits gegenüber den anderen Chemotherapeutika vorhandene Resistenz auf. Ausserdem kommen sie für die oben für Proteinkinase C Modulatoren genannten weiteren Anwendungen in Betracht und können insbesondere zur Behandlung von Krankheiten verwendet werden, die auf eine Hemmung der Proteinkinase C ansprechen.

Ein Teil der Verbindungen der Formel I hemmt ausserdem die Tyrosinkinaseaktivität des Rezeptors für den epidermalen Wachstumsfaktor (EGF). Diese rezeptorspezifische Enzymaktivität spielt eine Schlüsselrolle in der Signalübertragung in einer Vielzahl von Säugtierzellen einschliesslich Humanzellen, insbesondere von Epithelialzellen, Zellen des Immunsystems und Zellen des zentralen und peripheren Nervensystems. Die EGF-induzierte Aktivierung der rezeptorassoziierten Protein-Tyrosinkinase (EGF-R-PTK) ist bei verschiedenen Zelltypen eine Voraussetzung für die Zellteilung und damit für die Proliferation einer Zellpopulation. Durch die Zugabe von EGF-Rezeptor-spezifischen Tyrosinkinasehemmern wird somit die Vermehrung dieser Zellen gehemmt.

Die Hemmung der EGF-Rezeptor-spezifischen Protein-Tyrosinkinase (EGF-R-PTK) kann z.B. mit der Methode von E. McGlynn et al., Europ. J. Biochem. 207, 265-275 (1992) nachgewiesen werden. Die erfindungsgemässen Verbindungen hemmen die Enzymaktivität zu 50 % (IC<sub>50</sub>) z. B. in 0,1 bis 10 µM Konzentration.

Diese Verbindungen der Formel I, welche die Tyrosinkinaseaktivität des Rezeptors für den epidermalen Wachstumsfaktor (EGF) hemmen, sind daher z.B. bei der Behandlung benignen oder malignen Tumoren nützlich. Sie sind in der Lage, Tumorregression zu bewirken und Tumormetastasierung und das Wachstum von Mikrometastasen zu verhindern. Insbesondere sind sie bei epidermaler Hyperproliferation (Psoriasis), bei der Behandlung von Neoplasien epithelialen Charakters, z.B. Mammakarzinomen, und bei Leukämien anwendbar. Ausserdem sind die Verbindungen bei der Behandlung von Erkrankungen des Immunsystems und von Entzündungen einsetzbar, soweit dabei Proteinkinasen involviert

sind. Auch bei der Behandlung von Erkrankungen des zentralen oder peripheren Nervensystems können diese Verbindungen der Formel I angewendet werden, soweit Signalübertragung durch Proteinkinasen involviert ist.

Eine bevorzugte Gruppe umfasst Verbindungen der Formel I, worin  $R_1$  4-Pyridyl, N-Oxido-4-pyridyl, 3-Indolyl bedeutet und  $R_2$  für Trifluormethoxy oder vorzugsweise 1,1,2,2-Tetrafluor-ethoxy steht, Salze von solchen Verbindungen mit mindestens einer salzbildenden Gruppe.

Eine weitere bevorzugte Gruppe umfasst Verbindungen der Formel I, worin  $R_1$  Isochinolinyl, Thienyl oder 1H-Pyrrolyl bedeutet und  $R_2$  für fluorsubstituiertes Alkoxy mit bis zu 2 C-Atomen steht, insbesondere solche, worin  $R_1$  4-Isochinolinyl, 2- oder 3-Thienyl oder 1H-Pyrrol-2-yl bedeutet und  $R_2$  für Trifluormethoxy oder vorzugsweise 1,1,2,2-Tetrafluor-ethoxy steht, und Salze von solchen Verbindungen mit mindestens einer salzbildenden Gruppe.

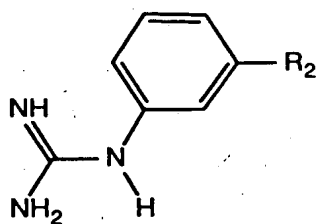
Am meisten bevorzugt sind die in den Beispielen beschriebenen Verbindungen der Formel I, hauptsächlich N-[3-(1,1,2,2-Tetrafluor-ethoxy)-phenyl]-4-(4-pyridyl)-2-pyrimidinamin.

Die Verbindungen der Formel I und die Salze von solchen Verbindungen mit mindestens einer salzbildenden Gruppe werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt. Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der Formel II,



worin  $R_3$  und  $R_4$  unabhängig voneinander je für Niederalkyl stehen und  $R_1$  die obengenannten Bedeutungen hat, wobei die Iminogruppe von 1H-Indolyl auch in geschützter Form vorliegen kann, oder ein Salz einer solchen Verbindung mit einer Verbindung der Formel III,



(III)

worin  $R_2$  die obengenannten Bedeutungen hat, oder mit einem Salz einer solchen Verbindung umgesetzt, oder

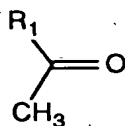
b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin  $R_1$  4-Pyridyl bedeutet, welches am Stickstoff durch Sauerstoff substituiert ist, und worin  $R_2$  die obengenannten Bedeutungen hat, eine Verbindung der Formel I, worin  $R_1$  4-Pyridyl bedeutet, mit einem geeigneten Oxidationsmittel in die N-Oxido-Verbindung überführt, und, wenn eine Schutzgruppe vorhanden ist, diese Schutzgruppe abspaltet, und wenn erwünscht, eine nach Verfahren a oder b erhaltene Verbindung der Formel I in ihr Salz überführt, oder ein erhaltenes Salz einer Verbindung der Formel I in die freie Verbindung umwandelt.

Die Durchführung der obengenannten Verfahrensvarianten wird im folgenden näher erläutert:

#### Verfahren a:

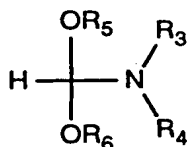
Vorzugsweise stehen  $R_3$  und  $R_4$  je für Methyl. Die Iminogruppe von 1H-Indolyl kann z.B. durch Benzyl geschützt sein. Ein Salz einer Verbindung der Formel III ist vorzugsweise ein Säureadditionssalz, z.B. ein Nitrat oder eines der für die Endstoffe der Formel I genannten Säureadditionssalze.

Die Reaktion wird in einem geeigneten Lösungs- oder Suspensionsmittel, z.B. einem geeigneten Alkohol, wie 2-Methoxy-ethanol oder einem geeigneten Niederalkanol, z.B. Isopropanol oder Isobutanol, bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur (ca. 20 °C) und 150 °C, z.B. unter Rückfluss, durchgeführt. Insbesondere wenn die Verbindung der Formel III als Salz eingesetzt wird, wird dieses Salz, vorzugsweise in situ, durch Zugabe einer geeigneten Base, wie einem Alkalimetallhydroxid, z.B. Natriumhydroxid, in die freie Verbindung überführt. Das Ausgangsmaterial der Formel II erhält man durch Umsetzung einer Verbindung der Formel IV,



(IV)

worin  $R_1$  die obengenannten Bedeutungen hat, mit einer Verbindung der Formel V,

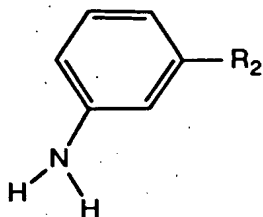


(V)

worin  $R_5$  und  $R_6$  je für Niederalkyl stehen und die übrigen Substituenten die obengenannten Bedeutungen haben, analog wie beschrieben in der Europäischen Patentanmeldung mit der Veröffentlichungsnummer 233461. Typische Vertreter einer Verbindung der Formel V sind N,N-Dimethyl-formamid-dimethylacetal und N,N-Dimethyl-formamid-diethylacetal. Die Reaktion erfolgt beim z.B. 1-24stündigem Erwärmen der Reaktanden der Formeln IV und V, in Abwesenheit oder, falls erforderlich, Anwesenheit eines Lösungsmittels auf eine Temperatur zwischen etwa 50 °C und 150 °C.

Das Ausgangsmaterial der Formel II erhält man alternativ auch durch Umsetzung einer Verbindung der Formel IV mit Ameisensäureethylester der Formel  $H-C(=O)-O-CH_2-CH_3$  und Reaktion des erhaltenen Produkts mit einem Amin der Formel  $H-N(R_3)-R_4$ , worin die Substituenten die obengenannten Bedeutungen haben.

Das Ausgangsmaterial der Formel III erhält man in Form eines Säureadditionssalzes durch Umsetzung eines Anilinderivats der Formel VI,



(VI)

worin  $R_2$  die obengenannten Bedeutungen hat, mit Cyanamid ( $NC-NH_2$ ). Die Reaktion erfolgt in einem geeigneten Lösungs- oder Suspensionsmittel, z.B. einem geeigneten Alko-

hol, z. B. einem geeigneten Niederalkanol, wie Ethanol, beispielsweise

- α) in Gegenwart äquimolarer Mengen der salzbildenden Säure, z.B. Salpetersäure, oder
  - β) in Gegenwart eines deutlichen, z.B. 60%igen Überschusses einer Mineralsäure, wie Salzsäure, wobei man nach beendeter Reaktion ein Ammoniumsalz der gewünschten salzbildenden Säure, z.B. Ammoniumnitrat, zugibt,
- bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und 150 °C, z.B. unter Rückfluss.

Verfahren b:

Ein geeignetes Oxidationsmittel zur Überführung einer Verbindung der Formel I, worin  $R_1$  4-Pyridyl bedeutet, in die N-Oxido-Verbindung ist vorzugsweise eine geeignete Persäure, z.B. eine geeignete Perbenzoesäure, wie insbesondere m-Chlor-perbenzoesäure. Die Reaktion wird in einem inerten Lösungsmittel, z.B. einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie vorzugsweise Methylenchlorid, bei Temperaturen zwischen etwa -20°C und +150 °C, hauptsächlich zwischen etwa 0°C und dem Siedepunkt des betreffenden Lösungsmittels, im allgemeinen unterhalb von +100°C, und vorzugsweise bei Raumtemperatur oder leicht erhöhter Temperatur (20°C-70°C) durchgeführt.

Säureadditionssalze von Verbindungen der Formel I erhält man in üblicher Weise, z.B. durch Behandeln mit einer Säure oder einem geeigneten Anionenaustauschreagens.

Säureadditionssalze können in üblicher Weise in die freien Verbindungen überführt werden, z.B. durch Behandeln mit einem geeigneten basischen Mittel.

Gemische von Isomeren können in an sich bekannter Weise, z.B. durch fraktionierte Kristallisation, Chromatographie etc. in die einzelnen Isomeren aufgetrennt werden.

Die oben beschriebenen Verfahren, inklusive die Verfahren zur Abspaltung von Schutzgruppen und die zusätzlichen Verfahrensmassnahmen, werden, wenn nicht anders angegeben, in an sich bekannter Weise, z.B. in An- oder Abwesenheit von vorzugsweise inerten Lösungs- und Verdünnungsmitteln, wenn notwendig, in Anwesenheit von Kondensationsmitteln oder Katalysatoren, bei erniedrigter oder erhöhter Temperatur, z.B. in einem Temperaturbereich von etwa -20°C bis etwa 150°C, insbesondere von etwa 0°C bis etwa +70°C, vorzugsweise von etwa +10°C bis etwa +50°C, hauptsächlich bei Raumtemperatur, in einem geeigneten Gefäss und erforderlichenfalls in einer Inertgas-, z.B. Stickstoffatmosphäre, durchgeführt.

Dabei sind unter Berücksichtigung aller im Molekül befindlichen Substituenten, wenn erforderlich, z.B. bei Anwesenheit leicht hydrolysierbarer Reste, besonders schonende Reaktionsbedingungen, wie kurze Reaktionszeiten, Verwendung von milden sauren oder basischen Mitteln in niedriger Konzentration, stöchiometrische Mengenverhältnisse, Wahl geeigneter Katalysatoren, Lösungsmittel, Temperatur- und/oder Druckbedingungen, anzuwenden.

Die Erfindung betrifft auch diejenigen Ausführungsformen des Verfahrens, bei denen man von einer auf irgendeiner Stufe des Verfahrens als Zwischenprodukt erhältlichen Verbindung ausgeht und die fehlenden Verfahrensschritte durchführt oder das Verfahren auf irgendeiner Stufe abbricht oder einen Ausgangsstoff unter den Reaktionsbedingungen bildet oder in Form eines reaktionsfähigen Derivats oder Salzes verwendet. Dabei geht man vorzugsweise von solchen Ausgangsstoffen aus, die verfahrensgemäss zu den oben als besonders wertvoll beschriebenen Verbindungen führen.

Neue Ausgangsstoffe und/oder Zwischenprodukte sowie Verfahren zu ihrer Herstellung sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Vorzugsweise werden solche Ausgangsstoffe verwendet und die Reaktionsbedingungen so gewählt, dass man zu den in dieser Anmeldung als besonders bevorzugt aufgeführten Verbindungen gelangt.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Behandlung von Warmblütern, die an einer Tumorerkrankung leiden, wobei man Warmblütern, die einer solchen Behandlung bedürfen, eine wirksame tumorhemmende Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes davon verabreicht. Die Erfindung betrifft ausserdem die Verwendung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes davon zur Hemmung der Proteinkinase C bei Warmblütern oder zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten zur Anwendung zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers. Dabei werden an einen Warmblüter von etwa 70 kg Körpergewicht je nach Spezies, Alter, individuellem Zustand, Applikationsweise und dem jeweiligen Krankheitsbild wirksame Dosen, z.B. tägliche Dosen von etwa 1-1000 mg, insbesondere 50-500 mg verabreicht.

Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Präparate, die eine wirksame Menge, insbesondere eine zur Prophylaxe oder Therapie einer der obengenannten Krankheiten wirksame Menge, der Aktivsubstanz zusammen mit pharmazeutisch verwendbaren Trägerstoffen enthalten, die sich zur topischen, enteralen, z.B. oralen oder rektalen, oder

parenteralen Verabreichung eignen, und anorganisch oder organisch, fest oder flüssig sein können. Zur oralen Verabreichung verwendet man insbesondere Tabletten oder Gelatine-kapseln, welche den Wirkstoff zusammen mit Verdünnungsmitteln, z.B. Lactose, Dextrose, Sukrose, Mannitol, Sorbitol, Cellulose und/oder Glycerin, und/oder Schmier-mitteln, z.B. Kieselerde, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyethylenglykol, enthalten. Tabletten können ebenfalls Binde-mittel, z.B. Magnesiumaluminiumsilikat, Stärken, wie Mais-, Weizen- oder Reisstärke, Gelatine, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, und, wenn erwünscht, Sprengmittel, z.B. Stärken, Agar, Alginsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat, und/oder Brausemischungen, oder Adsorptionsmittel, Farbstoffe, Geschmacksstoffe und Süßmittel enthalten. Ferner kann man die pharmakologisch wirksamen Verbindungen der vorliegenden Erfindung in Form von parenteral verabreich-baren Präparaten oder von Infusionslösungen verwenden. Solche Lösungen sind vorzugs-weise isotonische wässrige Lösungen oder Suspensionen, wobei diese z.B. bei lyophili-sierten Präparaten, welche die Wirksubstanz allein oder zusammen mit einem Träger-material, z.B. Mannit, enthalten, vor Gebrauch hergestellt werden können. Die pharma-zeutischen Präparate können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe, z.B. Konservier-, Stabi-lisier-, Netz- und/oder Emulgiermittel, Löslichkeitsvermittler, Salze zur Regulierung des osmotischen Drucks und/oder Puffer enthalten. Die vorliegenden pharmazeutischen Präparate, die, wenn erwünscht, weitere pharmakologisch wirksame Stoffe, wie Anti-biotika, enthalten können, werden in an sich bekannter Weise, z.B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren, hergestellt und enthalten von etwa 1 % bis 100 %, insbesondere von etwa 1 % bis etwa 20 %, des bzw. der Aktivstoffe.

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die Erfindung, ohne sie in irgendeiner Form einzuschränken. Die  $R_f$ -Werte werden auf Kieselgeldünnschichtplatten (Firma Merck, Darmstadt, Deutschland) ermittelt. Das Verhältnis der Laufmittel in den verwendeten Laufmittelgemischen zueinander ist in Volumenanteilen (V/V), Temperaturen sind in Grad Celsius angegeben.

Abkürzungen:

HV: Hochvakuum

n: normal (geradkettig)

Rotovapor: Rotationsverdampfer

RT: Raumtemperatur

**Beispiel 1:** Zu einer Lösung von 13,2 g (75 mMol) 3-Dimethylamino-1-(4-pyridyl)-2-propen-1-on [beschrieben in EP-A-0 233 461] in 500 ml Isobutanol werden 23,6 g (75 mMol) 3-(1,1,2,2-Tetrafluor-ethoxy)-phenyl-guanidin-nitrat zugegeben. Nach der Zugabe von 4 g (100 mMol) Natriumhydroxid wird das Reaktionsgemisch 3 Stunden bei 110°C gerührt. Die Suspension wird unter vermindertem Druck eingeeengt, der Rückstand in 500 ml Methylenchlorid-Tetrahydrofuran (1:1) gelöst und mit 300 ml Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und am Rotavapor eingeeengt. Umkristallisation aus Diethylether-Tetrahydrofuran ergibt N-[3-(1,1,2,2-Tetrafluor-ethoxy)-phenyl]-4-(4-pyridyl)-2-pyrimidinamin;  $R_f = 0,9$  (Methylenchlorid:Methanol = 9:1), FAB-MS: 365 ( $M^+ + 1$ ), Smp. 191-192°.

Das Ausgangsmaterial erhält man folgendermassen:

**Stufe 1.1:** Zu einer Suspension von 25,2 g (120 mMol) 3-(1,1,2,2-Tetrafluor-ethoxy)-anilin in 125 ml Ethanol werden 10,1 g (240 mMol) Cyanamid (50% in Wasser) zugegeben. Die braune Lösung wird dann mit 16,3 ml konzentrierter Salzsäure (192 mMol) versetzt und 19 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand in 80 ml Wasser gelöst. Nach der Zugabe von 19,2 g (240 mMol) Ammoniumnitrat wird abfiltriert, mit Wasser nachgewaschen und bei 60° am HV getrocknet. Man erhält 3-(1,1,2,2-Tetrafluor-ethoxy)-phenyl-guanidin-nitrat, Smp. 132-134°.

**Beispiel 2:** Analog Beispiel 1 erhält man aus 213 mg (1 mMol) 3-Dimethylamino-1-(3-indolyl)-2-propen-1-on [beschrieben in EP-A-0 233 461] und 310 mg (1 mMol) 3-(1,1,2,2-Tetrafluor-ethoxy)-phenyl-guanidin-nitrat N-[3-(1,1,2,2-Tetrafluor-ethoxy)-phenyl]-4-(3-indolyl)-2-pyrimidinamin; Smp. 140-142°, FAB-MS: 403 ( $M^+ + 1$ ).

**Beispiel 3:** Analog Beispiel 1 erhält man aus 100 mg (0,61 mMol) 3-Dimethylamino-1-(1H-pyrol-2-yl)-2-propen-1-on [beschrieben in EP-A-0 233 461] und 185 mg (0,60 mMol) 3-(1,1,2,2-Tetrafluor-ethoxy)-phenyl-guanidin-nitrat N-[3-(1,1,2,2-Tetrafluor-ethoxy)-phenyl]-4-(1H-pyrol-2-yl)-2-pyrimidinamin; FAB-MS: 353 ( $M^+ + 1$ ), Smp. 142-143,  $R_f = 0,83$  (Methylenchlorid:Methanol = 9:1).

**Beispiel 4:** Analog Beispiel 1 erhält man aus 100 mg (0,55 mMol) 3-Dimethylamino-1-(2-thienyl)-2-propen-1-on [beschrieben in EP-A-0 233 461] und 173 mg (0,55 mMol) 3-



(1,1,2,2-Tetrafluor-ethoxy)-phenyl-guanidin-nitrat N-[3-(1,1,2,2-Tetrafluor-ethoxy)-phenyl]-4-(2-thienyl)-2-pyrimidinamin; FAB-MS: 370 ( $M^+ + 1$ ), Smp. 115-116°,  $R_f = 0,95$  (Essigsäureethylester).

Beispiel 5: Analog Beispiel 1 erhält man aus 10 g (0,055 Mol) 3-Dimethylamino-1-(3-thienyl)-2-propen-1-on [beschrieben in EP-A-0 233 461] und 15 g (0,060 Mol) 3-(1,1,2,2-Tetrafluor-ethoxy)-phenyl-guanidin-nitrat N-[3-(1,1,2,2-Tetrafluor-ethoxy)-phenyl]-4-(3-thienyl)-2-pyrimidinamin; FAB-MS: 370 ( $M^+ + 1$ ), Smp. 110-111°,  $R_f = 0,8$  (Essigsäureethylester:Hexan = 1:1).

Beispiel 6: Analog Beispiel 1 erhält man aus 226,2 mg (1,0 mMol) 3-Dimethylamino-1-(4-isochinoliny)-2-propen-1-on und 185 mg (0,60 mMol) 3-(1,1,2,2-Tetrafluor-ethoxy)-phenyl-guanidin-nitrat N-[3-(1,1,2,2-Tetrafluor-ethoxy)-phenyl]-4-(4-isochinoliny)-2-pyrimidinamin; FAB-MS: 415 ( $M^+ + 1$ ), Smp. 158-160°.

Das Ausgangsmaterial erhält man folgendermassen:

Stufe 6.1: 2,0 g (11,6 mMol) 4-Acetyl-isochinolin [J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, (7), 1503-8] werden in 50 ml Dimethylformamid-diethylacetal während 1 Stunde bei 110° gerührt. Einengen unter vermindertem Druck und Chromatographie (Methylenchlorid:Methanol = 95:5) ergibt 3-Dimethylamino-1-(4-isochinoliny)-2-propen-1-on;  $^1\text{H-NMR}$  (Dimethylsulfoxid): 2.9 (3H,s), 3.1 (3H,s), 5.52 (1H,d), 7.7-8.2 (m,5H), 8.6 (1H,s), 9.35 (1H,s).

Beispiel 7: 500 mg (1,37 mMol) N-[3-(1,1,2,2-Tetrafluor-ethoxy)-phenyl]-4-(4-pyridyl)-2-pyrimidinamin werden in 10 ml Methylenchlorid suspendiert, mit 430 mg (1,37 mMol) m-Chlorperbenzoesäure versetzt und 4 Stunden bei RT gerührt. Nach der Extraktion mit Wasser und mit zweinormaler Natriumhydroxidlösung wird die organische Phase getrocknet und am Rotovapor eingeeengt. Chromatographie (Methylenchlorid:Methanol = 19:1 bis 9:1) und anschliessende Kristallisation (Methylenchlorid:Diethylether) ergibt N-[3-(1,1,2,2-Tetrafluor-ethoxy)-phenyl]-4-(N-oxido-4-pyridyl)-2-pyrimidinamin als zitronengelbe Kristalle; FAB-MS: 381 ( $M^+ + H$ ), Smp. 191-192°.

Beispiel 8: Tabletten, enthaltend 20 mg an Wirkstoff, z.B. eine der in den Beispielen 1-7 beschriebenen Verbindungen der Formel I, werden in folgender Zusammensetzung in üblicher Weise hergestellt:

Zusammensetzung:

Wirkstoff	20 mg
Weizenstärke	60 mg
Milchzucker	50 mg
Kolloidale Kieselsäure	5 mg
Talk	9 mg
Magnesiumstearat	1 mg

---

145 mg

Herstellung: Der Wirkstoff wird mit einem Teil der Weizenstärke, mit Milchzucker und kolloidaler Kieselsäure gemischt und die Mischung durch ein Sieb getrieben. Ein weiterer Teil der Weizenstärke wird mit der 5fachen Menge Wasser auf dem Wasserbad verkleistert und die Pulvermischung mit diesem Kleister angeknetet, bis eine schwach plastische Masse entstanden ist.

Die plastische Masse wird durch ein Sieb von ca. 3 mm Maschenweite gedrückt, getrocknet und das erhaltene trockene Granulat nochmals durch ein Sieb getrieben. Darauf werden die restliche Weizenstärke, Talk und Magnesiumstearat zugemischt und die Mischung zu Tabletten von 145 mg Gewicht mit Bruchkerbe verpresst.

Beispiel 9: Kapseln, enthaltend 10 mg an Wirkstoff, z.B. eine der in den Beispielen 1-7 beschriebenen Verbindungen der Formel I, werden wie folgt auf übliche Weise hergestellt:

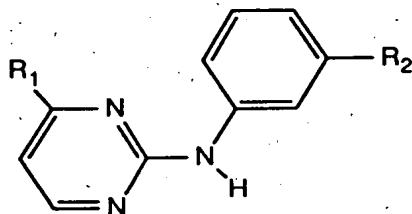
Zusammensetzung:

Wirkstoff	2500 mg
Talkum	200 mg
Kolloidale Kieselsäure	50 mg

Herstellung: Die aktive Substanz wird mit Talkum und kolloidaler Kieselsäure innig gemischt, das Gemisch durch ein Sieb mit 0,5 mm Maschenweite getrieben und dieses in Portionen von jeweils 11 mg in Hartgelatine kapseln geeigneter Grösse abgefüllt.

Patentansprüche:

1. N-(Fluoralkoxy-phenyl)-2-pyrimidinamin-derivate der Formel I,



(I)

worin R<sub>1</sub> 4-Pyridyl, N-Oxido-4-pyridyl, 3-Indolyl, Isochinoliny, Thienyl oder 1H-Pyrrolyl bedeutet und R<sub>2</sub> für fluorsubstituiertes Alkoxy mit bis zu 2 C-Atomen steht, und Salze von solchen Verbindungen mit mindestens einer salzbildenden Gruppe.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin R<sub>1</sub> 4-Pyridyl, N-Oxido-4-pyridyl, oder 3-Indolyl bedeutet und R<sub>2</sub> für Trifluormethoxy oder 1,1,2,2-Tetrafluor-ethoxy steht, und Salze von solchen Verbindungen mit mindestens einer salzbildenden Gruppe.

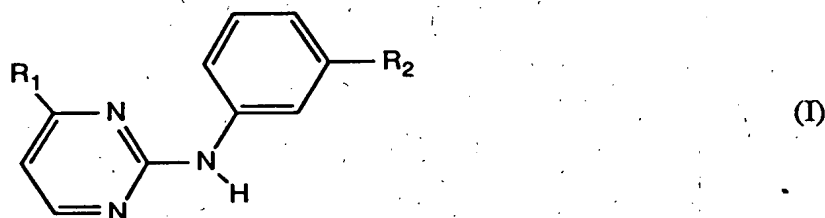
3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin R<sub>1</sub> Isochinoliny, Thienyl oder 1H-Pyrrolyl bedeutet und R<sub>2</sub> für fluorsubstituiertes Alkoxy mit bis zu 2 C-Atomen steht, und Salze von solchen Verbindungen mit mindestens einer salzbildenden Gruppe.

4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin R<sub>1</sub> 4-Isochinoliny, 2- oder 3-Thienyl oder 1H-Pyrrol-2-yl bedeutet und R<sub>2</sub> für Trifluormethoxy oder 1,1,2,2-Tetrafluor-ethoxy steht, und Salze von solchen Verbindungen mit mindestens einer salzbildenden Gruppe.

5. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1-4, worin R<sub>2</sub> für 1,1,2,2-Tetrafluor-ethoxy steht, und pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze von solchen Verbindungen mit mindestens einer salzbildenden Gruppe.

6. N-[3-(1,1,2,2-Tetrafluor-ethoxy)-phenyl]-4-(4-pyridyl)-2-pyrimidinamin oder ein pharmazeutisch verwendbares Säureadditionssalz davon nach Anspruch 1.

7. Eine Verbindung der Formel I gemäss einem der Ansprüche 1-6 oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz einer solchen Verbindung mit mindestens einer salzbildenden Gruppe zur Anwendung in einem Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.
8. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung der Formel I gemäss einem der Ansprüche 1-6 oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz einer solchen Verbindung mit mindestens einer salzbildenden Gruppe zusammen mit pharmazeutischem Trägermaterial.
9. Pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von Tumoren bei Warmblütern einschliesslich des Menschen, enthaltend eine antitumorwirksame Dosis einer Verbindung der Formel I gemäss einem der Ansprüche 1-6 oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz einer solchen Verbindung mit mindestens einer salzbildenden Gruppe zusammen mit pharmazeutischem Trägermaterial.
10. Verwendung einer Verbindung der Formel I gemäss einem der Ansprüche 1-6 oder eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes einer solchen Verbindung mit mindestens einer salzbildenden Gruppe zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Anwendung zur Chemotherapie von Tumoren.
11. Verwendung einer Verbindung der Formel I gemäss einem der Ansprüche 1-6 oder eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes einer solchen Verbindung mit mindestens einer salzbildenden Gruppe zur Chemotherapie von Tumoren.
12. Methode zur Behandlung von Warmblütern einschliesslich des Menschen, wobei man an einen solchen Warmblüter, der an einer Tumorerkrankung leidet, eine antitumorwirksame Dosis einer Verbindung der Formel I gemäss einem der Ansprüche 1-6 oder eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes einer solchen Verbindung mit mindestens einer salzbildenden Gruppe verabreicht.
13. Verfahren zur Herstellung eines N-(Fluoralkoxy-phenyl)-2-pyrimidinamin-derivats der Formel I,

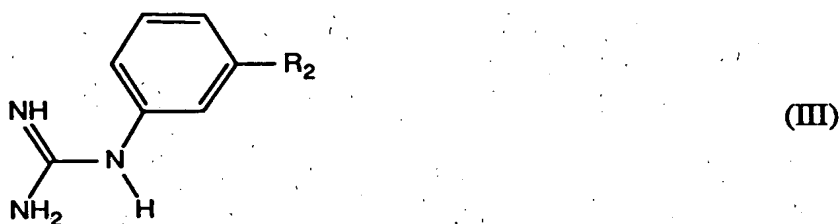


worin  $R_1$  4-Pyridyl, N-Oxido-4-pyridyl, 3-Indolyl, Isochinolyl, Thienyl oder 1H-Pyrrolyl bedeutet und  $R_2$  für fluorsubstituiertes Alkoxy mit bis zu 2 C-Atomen steht, oder eines Salzes einer solchen Verbindungen mit mindestens einer salzbildenden Gruppe, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der Formel II,



worin  $R_3$  und  $R_4$  unabhängig voneinander je für Niederalkyl stehen und  $R_1$  die obengenannten Bedeutungen hat, wobei die Iminogruppe von 1H-Indolyl auch in geschützter Form vorliegen kann, oder ein Salz einer solchen Verbindung mit einer Verbindung der Formel III,



worin  $R_2$  die obengenannten Bedeutungen hat, oder mit einem Salz einer solchen Verbindung umsetzt, oder

b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin  $R_1$  4-Pyridyl bedeutet, welches am Stickstoff durch Sauerstoff substituiert ist, und worin  $R_2$  die obengenannten Bedeutungen hat, eine Verbindung der Formel I, worin  $R_1$  4-Pyridyl bedeutet, mit einem geeigneten Oxidationsmittel in die N-Oxido-Verbindung überführt, und, wenn eine Schutzgruppe vorhanden ist, diese Schutzgruppe abspaltet, und wenn erwünscht, eine nach Verfahren a oder b erhaltene Verbindung der Formel I in ihr Salz über-

führt, oder ein erhaltenes Salz einer Verbindung der Formel I in die freie Verbindung umwandelt.



96 JAN 19 11:10:32  
GROUP 120

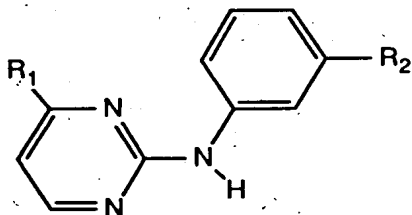
4-19689/P1

Schweiz

Weitere Pyrimidinderivate und Verfahren zu ihrer Herstellung

Zusammenfassung

Beschrieben sind N-(Fluoralkoxy-phenyl)-2-pyrimidinamin-derivate der Formel I,



(I)

worin  $R_1$  4-Pyridyl, N-Oxido-4-pyridyl, 3-Indolyl, Isochinoliny, Thienyl oder 1H-Pyrrolyl bedeutet und  $R_2$  für fluorsubstituiertes Alkoxy mit bis zu 2 C-Atomen steht. Diese Verbindungen können z.B. zur Therapie von Tumorerkrankungen verwendet werden.